

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C235/74

C07C231/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00128111.9

[43]公开日 2001 年 6 月 6 日

[11]公开号 CN 1297885A

[22]申请日 2000.12.1 [21]申请号 00128111.9
[71]申请人 杭州手心精细化工有限公司
地址 311227 浙江省萧山市浙江南阳经济技术开
发区
[72]发明人 汤森荣 范伟荣 刘田春 章小波

[74]专利代理机构 浙江大学专利代理事务所
代理人 盛辉地

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法

[57]摘要

1,1-环己基二乙酸单酰胺是合成抗癫痫药物加巴
喷丁(Gabapentin)的重要中间体,本发明提供了以1,1
-环己基二乙酸酐为原料,在苯类溶剂存在下与氨水或
氨气反应制备1,1-环己基二乙酸单酰胺的方法。苯类
溶剂指的是苯、甲苯、二甲苯,溶剂量为1,1-环己基二
乙酸酐重量的2~10倍,氨水或氨气以摩尔计算为1,1
-环己基二乙酸酐量的2.2~4倍,反应温度范围为30
~110℃。本发明工艺过程简单、产率高、生产成本 低,
所得产品纯度97%以上。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种药物中间体 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征是以 1,1-环己基二乙酸酐为原料,在苯类溶剂存在和一定的反应温度下与氨反应生成 1,1-环己基二乙酸单酰胺。

2. 根据权利要求 1 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征是所述的 1,1-环己基二乙酸酐原料的制备方法中,其中 α,α' -二氰基-1,1-环己基二乙酰亚胺铵盐的合成采用预先将环己酮、氰基乙酸乙酯和乙醇混合物冷却到零下 -5°C ,再通氨气的简化方式,1,1-环己基二乙酸酐的合成采用随时将反应中产生的乙酸蒸除以使反应向右进行,减少反应时间的方式。

3. 根据权利要求 1 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征所述苯类溶剂指的是苯、甲苯、二甲苯,溶剂用量为 1,1-环己基二乙酸酐重量的 2~10 倍。

4. 根据权利要求 1 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征所述氨指的是氨水或氨气,以摩尔计算为 1,1-环己基二乙酸酐量的 2.2~4 倍。

5. 根据权利要求 4 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征所述氨水,浓度为 10%~28%。

6. 根据权利要求 1 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征所述反应温度范围为 $30\sim 110^{\circ}\text{C}$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法,其特征所述反应时间为 3~8 小时。

说明书

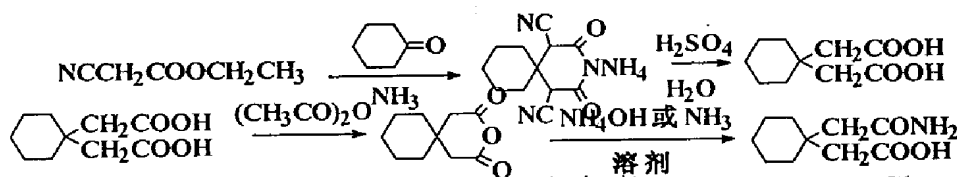
1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法

1,1-环己基二乙酸单酰胺是合成抗癫痫药物加巴喷丁（Gabapentin）的一种重要中间体，其结构式如下：



1,1-环己基二乙酸单酰胺

从基本化工原料的制备反应方程式如下：



其中 1,1-环己基二乙酸的合成参考 A. I. Vogel (J. Chem. Soc. 1934 1758~1765) 的方法，1,1-环己基二乙酸酐合成参考英国专利 GB 1,003,476，但该制备方法工艺较复杂，而且没有提供进一步制备 1,1-环己基二乙酸单酰胺的工艺路线。

本发明的目的是提供一条简单、易工业化的 1,1-环己基二乙酸单酰胺的制备方法，此法产品得率、纯度高。

本发明以 1,1-环己基二乙酸酐为原料，在苯类溶剂存在下与氨水或氨气反应生成 1,1-环己基二乙酸单酰胺。此处苯类溶剂指的是苯、甲苯、二甲苯，溶剂量为 1,1-环己基二乙酸酐重量的 2~10 倍；氨水或氨气以摩尔计算为 1,1-环己基二乙酸酐量的 2.2~4 倍，用氨水时，其浓度为 10%~28%；反应温度范围为 30~110℃。

实施例 1

1,1-环己基二乙酸单酰胺的合成，其步骤为：

1、 α,α' -二氰基-1,1-环己基二乙酰亚胺铵盐的合成

1000 升反应釜中加入 98.1 千克环己酮、226 千克氰基乙酸乙酯和 550 千克乙醇，冷却到 -5℃，搅拌下通入 51 千克氨。通氨结束后，将此反应物保持在 -5℃ 下 18~26 小时，0℃ 18~26 小时，室温 100~130 小时。离心过滤除去溶剂，固体用少量乙醇洗涤，干燥得中间体氰基酰胺，产率约 95%。

2、1,1-环己基二乙酸的合成

1000 升反应釜中加入 150 升水和 450 千克的浓硫酸配制的溶液，加热到 135℃，搅拌下分批慢慢加入 248 千克 α,α' -二氰基-1,1-环己基二乙酰亚胺铵盐，控

制反应温度在 135~145℃，加完后，温度逐渐升到 200℃，继续反应 30 分钟，冷却到室温，搅拌下慢慢加入 250 升水，放置 10~15 小时，离心过滤得到黑色固体，水洗。所得粗酸溶于 900 升 95%~70℃乙醇中，加活性炭脱色过滤，蒸除约 650 升乙醇，往残液中加~70℃热水，至有固体析出，冷却使固体析出完全，抽滤、干燥得白色的环己基二乙酸。产率约 73%。熔点 180~181℃，文献值 181℃。

3、1,1-环己基二乙酸酐的合成

1000 升反应釜中加入 200 千克 1,1-环己基二乙酸和 450 千克乙酸酐，加热到约 120℃，随时将反应中产生的乙酸蒸除，反应 2 小时后，改成蒸馏装置，减压蒸除剩余乙酸和过量的乙酸酐，所得产品环己基二乙酸酐不经进一步处理即可进行下一步反应。

4、1,1-环己基二乙酸单酰胺的合成

按溶剂量为 1,1-环己基二乙酸酐重量的 2~10 倍加入苯类溶剂，加热到 30~110℃，加入氨水或氨气以摩尔计算为 1,1-环己基二乙酸酐量的 2.2~4 倍，反应 3~8 小时，停止反应，冷却、分离除去苯溶剂。得到的铵盐溶液用 1:4 的浓盐酸酸化至 PH=3，温热到 60℃，搅拌下反应 2 小时，冷却、离心过滤、水洗、干燥得环己基二乙酸单酰胺粗品。粗品用乙醇重结晶、活性炭脱色、离心过滤、干燥即得成品。

实施例 2

参照实施例 1，1,1-环己基二乙酸单酰胺的合成

1,1-环己基二乙酸酐 180 千克中加入 580 升的甲苯，加热至 40℃，滴加 182 千克 20%氨水，反应需 8 小时。停止反应，冷却、分离除去溶剂甲苯。得到的铵盐溶液用 1:4 的浓盐酸酸化至 PH=3，温热到 60℃，搅拌下反应 2 小时，冷却、离心过滤、水洗、干燥得环己基二乙酸单酰胺粗品。粗品用乙醇重结晶、活性炭脱色、离心过滤、干燥即得几乎白色成品，产率以 1,1-环己基二乙酸计约 96%，HPLC 分析纯度为 97.3%。产品再经重结晶后元素分析，结果为 C 60.15%；H 8.58%；N 7.06；C₁₀H₁₇NO₃ 的理论值为 C 60.30%；H8.54%；N 7.04%。HPLC 对产品和用户提供的标样分析结果显示，两者主峰保留时间相同。以上分析结果表明，该产品结构式正确。

实施例 3

1,1-环己基二乙酸单酰胺的合成

1,1-环己基二乙酸酐 110 千克中加入 1000 升的苯，加热至 80℃，通氨气 30

千克，反应需 5 小时，在此期间有大量的固体生成。 停止反应，冷却除去溶剂苯。得到的铵盐同实施例 2 的方法处理，产率以 1,1-环己基二乙酸计约 94%，纯度 97.1%。

实施例 4

1,1-环己基二乙酸单酰胺的合成

1,1-环己基二乙酸酐 110 千克中加入 700 升的二甲苯，加热至 100℃，通氨气 30 千克，反应需 3 小时，在此期间有大量的固体生成。 停止反应，冷却除去溶剂二甲苯。得到的铵盐同实施例 2 的方法处理，产率以 1,1-环己基二乙酸计约 94.6%，纯度 97.2%。